

9. 真菌部

部長 宮崎 義継

概要

当研究部は、平成25年4月1日に発足した。目的は、真菌感染症の病原因子の解明と宿主免疫制御、ならびに、感染症制御薬やワクチンの基盤強化と応用を目標とした調査研究を推進することである。緊急の対応が必要な真菌症として、健常者に発症するものでは*Cryptococcus gattii*を含めたクリプトコックス症、免疫不全宿主に発症するものではアスペルギルス症やカンジダ症があり、これらの疾患を主な研究対象としている。

平成25年度は各種真菌に関する病原因子解明に関する基盤研究、クリプトコックス属やアスペルギルス属の分子疫学や治療法に関する研究、疫学や臨床介入研究、病原体診断に関する調査研究を行った。宿主因子制御に関しては、病原体の認識分子や自然免疫機構の役割、ワクチン応用に関する研究を実施した。感染症制御薬に関しては、新規薬剤シーズの探索や薬剤耐性機構の研究、細胞内シグナル制御の解明と応用に基づく感染症制御、既存薬の新規薬効の応用等に関する研究を行った。

今年度の主たる研究項目は下記のとおりである。

- I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と疫学研究
- II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究
- III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症治療薬開発と薬剤耐性機構に関する研究
- IV. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明に基づく感染症制御に関する研究

各室の行った主な業務は、それぞれ以下のとおりである。

第1室は、真菌の病原因子に関する研究と真菌検査業務、真菌レファレンス業務を担当している。免疫不全宿主にみられる糸状菌感染症に多いアスペルギルス症やムーコル症に関して、病原因子同定と治療への応用に関する研究を行った。深在性真菌症として最多のカンジダ属を対象とした研究では薬剤耐性

機構と病原因子の解明に関する研究を実施した。また、不明真菌の同定や診断困難例の確定診断に関する共同研究や行政検査等に対応した。

第2室は、バイオフィーム等の感染症難治化因子に関する研究、宿主および病原微生物の細胞内シグナル伝達系の解明とそれを応用した疾病制御に関する研究、新規あるいは既存薬の未知の薬物活性や薬物相互作用の探索を行った。また、検査業務のうち抗菌薬の収去検査を第4室と共同で実施した。

第3室は、宿主因子や免疫機構の制御に基づいた難治性感染症の病態研究やワクチンに関する基盤研究を行った。真菌感染症の検査業務では、薬剤感受性試験を担当した。

第4室は、放線菌や真菌の二次代謝産物等の天然物や代謝経路の解明や新規感染症制御薬の研究、新興感染症の分子疫学に関する研究を行った。検査業務では、後発医薬品の収去検査について第2室と共に実施した。

行政対応として、真菌に関する各種行政検査、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門委員、ベトナム国立衛生疫学研究能力強化計画プロジェクトを実施した。

国際交流では、タイNIH、チェンマイ大学、ベトナムNIHEとヒストプラズマ症、クリプトコックス症に関する疫学研究診断や分子疫学調査に関する研究を実施した。

業績

調査・研究

- I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と、疫学研究

1. 地域流行型真菌症の研究

真菌部

(1) 国内の *Cryptococcus gattii* 症の調査研究

国内発症の *C. gattii* 感染症について、疫学調査を実施した。国内で診断された *C. gattii* 感染症は症例が限定されるが、診断法と治療指針を作成し公表した。

[宮崎義継、石川 淳、梅山 隆、田辺公一、金子幸弘、山越 智、大野秀明、杉田 隆 (明治薬大)、石野敬子 (昭和大学薬学部)、澁谷和俊 (東邦大学)、泉川公一 (長崎大学)、高倉俊二 (京都大学)、大楠清文 (岐阜大)、川本進 (千葉大真菌医学研究センター)、関塚剛史・黒田 誠 (病原体ゲノム解析研究センター)]

(2) 日本国内で分離されたクリプトコックス属の菌種同定と薬剤感受性調査

国内で分離・保存されているクリプトコックス属や臨床分離株で検査依頼のあった株についての血清型再同定を行った。現在まで 114 株解析を行い、昨年度以降 *C. neoformans* 以外では、*C. liquefaciens* 1 株が同定された。また血清型 A 型の *C. neoformans* の薬剤感受性をみると、アゾール系、5-FC の各薬剤に対する感受性は良好であったが、幾何平均値では米国の報告と比較し amphotericin B の値が高値であった。

[大野秀明、梅山 隆、大川原明子、田辺公一、草地弘子、金子幸弘、山越 智、金城雄樹、宮崎義継]

(3) *Cryptococcus gattii* 株の実験的病原性解析

日本国内で分離された *C. gattii* 株を中心に *in vitro* での菌学的性質と、マウス感染モデルを使用した病原性等について検討した。供試菌として JP01 株 (VGIIa 型：日本分離株)、JP02 株 (VGIIc 型：日本分離株)、R265 株 (VGIIa 型：北米分離株)、5815 株 (VGI 型：日本分離株) とし、対照株として *C. neoformans* H99 株を用いた。病原性においては JP02 株、R265 株が最も高く、JP01 株は供試株の中でも最も低い結果であった。これら病原性と、一般的なクリプトコックス属の病原因子との間に明らかな相関は認めなかった。一方、*C. gattii* 株では *C. neoformans* 株と比較し、感染後比較的早期から他の臓器 (肝、脾、脳) へ播種していく傾向が認められ、これは病原性とはあまり相関していなかった。さらに、*C. gattii* 株感染マウスの肺において、炎症性サイトカインの発現は低い傾向が観察され、病理組織学的所見と関連していた。

[大野秀明、壇辻百合香、田辺公一、梅山 隆、金子幸弘、浦井 誠、上野圭吾、山越 智、杉田 隆 (明治薬大)、亀井克彦 (千葉大)、畠山修司 (東京大)、渋谷和俊 (東邦大)、金城雄樹、宮崎義継]

(4) 高病原性クリプトコックス症に対する免疫応答に関する検討

高病原性 *C. gattii* に対する免疫応答を *in vivo* および *in vitro* で解析した。*in vivo* において、高病原性株は通常株に比べて、病理学的に免疫細胞の集積が顕著に少なく、免疫応答に乏しいことが示唆された。一方、*in vitro* において、樹状細胞に対するサイトカイン産生誘導能を比較したところ、高病原性株ではサイトカイン産生をほとんど誘導しなかった。さらに、サイトカインの産生誘導は、菌の細胞表層構造と関係していることを明らかにした。

[浦井 誠、金子幸弘、金城雄樹、上野圭吾、大野秀明、宮崎義継]

2. アスペルギルス症に関する研究

(1) *Aspergillus fumigatus* Y1 蛋白質の糖鎖修飾

Y1 の蛋白質は、細胞壁画分に主に存在し、ウェスタンブロットを行うと予想より大きい分子量にブロードに検出される。Tri-fluoro-methane-sulfonic acid (TFMS) による化学的な分解を行い糖鎖修飾について検討した。その結果糖鎖の修飾が確認された。

[山越 智、梅山 隆、橋本ゆき、田辺公一、名木 稔、大野秀明、宮崎義継]

(2) *Aspergillus fumigatus* Y69 蛋白質の病原性についての解析

Y69 蛋白質が病原性に関与するか否かを検討するために遺伝子欠損株を作成した。培養レベルでは、通常の何種類かの平板培地において親株との生育に差は見られなかったが、そこに 10% の血清を添加すると、遺伝子欠損株では、生育の阻害が見られた。さらにマウス侵襲性肺アスペルギルス症モデルにて生存率を調べた。その結果、顕著な生存率の上昇が観察された。以上の結果から、Y69 蛋白質はアスペルギルス症の病原因子であることが示唆された。[山越 智、梅山 隆、橋本ゆき、田辺公一、名木 稔、大野秀明、宮崎義継]

(3) *Aspergillus fumigatus* の Mps1 プロテインキナーゼの研究

Ku70 遺伝子欠損株 Afs35 から作製した、ATP アナログ 1NM-PP1 感受性となる MPS1 変異株を使用した。この株に動原体マーカー Ndc80-TgRFP を導入し、Mps1 のキナーゼが動原体に局在し、そのキナーゼ活性が正常な核分配に必須であることを示す結果をえた。

[梅山 隆、山越 智、大野秀明、田辺公一、宮崎義継]

(4) *A. fumigatus* の Polo-like キナーゼの研究

A. fumigatus の Polo-like キナーゼ *PLK1* の遺伝子破壊株および遺伝子相補株を用いて表現型の解析を行った。遺伝子破壊株は、親株と比べてコロニー生育が 6 割程度に遅くなり、分生子形成効率が顕著に低下していた。さらに、分生子頭が未熟であり、分生子の表層構造が異常であることが原因で、分生子からの菌糸の出芽が 2 時間程度早くなることが示された。以上より、*PLK1* 遺伝子は生育と分化に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

[梅山 隆、山越 智、大野秀明、田辺公一、宮崎義継]

3. カンジダ症に関する研究

(1) *Candida* 属臨床分離株の疫学解析

国内の主要医療機関において侵襲性感染を引き起こした *Candida* 属、特に分離頻度の高い *C. albicans* を収集し、遺伝子型解析結果と感染症発生动向および薬剤感受性との関連を検討した。約 100 株の *C. albicans* 臨床分離株の遺伝子型解析を行い、侵襲性感染を引き起こした株が特定の遺伝子型グループに分類されることを見出した。

[田辺公一、中山靖子、名木 稔、山越 智、梅山 隆、大野秀明、宮崎義継]

(2) 薬剤耐性メカニズムとしてのステロール合成・代謝に関連する研究

C. glabrata の細胞外ステロール取り込みは感染時の臓器定着とアゾール感受性に関連すると考えられる。ステロール取り込みに必須である ABC トランスポーター遺伝子 *AUS1* を

C. glabrata に強制発現させても細胞外ステロール取り込みは観察されなかった。遺伝的に近縁種である *S. cerevisiae* ではマンノプロテインをコードする *DANI* 遺伝子がステロール取り込みに必須であるとされている。*C. glabrata* において *DANI* と相同性の高い遺伝子の遺伝子破壊株を作製し、ステロール取り込み活性を調べた結果、*TIR3* 遺伝子を破壊するとステロール取り込みが消失することを見出した。以上の結果より、ステロール取り込みに必須であるタンパク質は *C. glabrata* と *S. cerevisiae* との間で保存されていると考えられた。

[田辺公一、中山浩伸(鈴鹿医療科学大・薬学部)、名木 稔、山越 智、梅山 隆、大野秀明、宮崎義継]

(3) キャンディン耐性に関わる *FKS* 遺伝子の変異解析

多くのキャンディン耐性 *C. glabrata* において、標的酵素をコードする *FKS* 遺伝子 (*FKS1* または *FKS2*) の特定の領域に点変異が観察される。ミカファンギン治療中に出現したキャンディン耐性 *C. glabrata* の *FKS* 遺伝子の塩基配列を決定した。その結果、キャンディン耐性化する前の株の *FKS2* に耐性化と関連すると考えられていた遺伝子変異がすでに導入されており、耐性化株では変異を含む領域が遺伝子変換によって *FKS1* にも導入されていた。本研究で見出したこれまでに報告のない種類の *FKS* 遺伝子の変異について、機能解析を進めている。

[田辺公一、皿谷 健(杏林大・医学部附属病院)、荒木光二(杏林大・医学部附属病院)、米谷正太(杏林大・医学部附属病院)、名木 稔、山越 智、梅山 隆、大野秀明、宮崎義継]

(4) *C. glabrata* におけるミトコンドリア選択的オートファジーと病原性との関連

マウス感染実験を行い、感染臓器内における *C. glabrata* の遺伝子発現解析を行ったところ、合成培地中で生育している場合と比べ、感染臓器内ではミトコンドリア選択的オートファジー(マイトファジー)関連遺伝子 *ATG32* の発現量が著明に増加していることを見出した。*ATG32* 遺伝子破壊株では、野生株と比べて有意にマウス臓器内生菌数の低下が認められた。以上の結果より、*C. glabrata* のマイトファジーが宿主臓器内において活性化しており、病原性に関与していることが示唆された。

真菌部

[名木 稔、田辺公一、山越 智、梅山 隆、大野秀明、宮崎義継]

4. ヒストプラズマ症に関する国際共同研究

(1) タイ北部におけるヒストプラズマ症の調査

結核症疑いで、喀痰塗抹法抗酸菌陰性の症例からえられ、臨床検査に供された喀痰などの臨床検体を対象に、ヒストプラズマ属を検出する PCR 法を行ったところ、約 1%の症例でヒストプラズマ属 PCR 法が陽性を示し、臨床的にもヒストプラズマ症と矛盾しないことがわかった。このように、結核疑い症例にヒストプラズマ症が含まれることが判明したことは、今後診療において両者を常に鑑別する必要性を示した。[大野秀明、田辺公一、壇辻百合香、中山靖子、山越 智、梅山 隆、宮崎義継、Trepradab Norkaew、Pojana Sriburee (チェンマイ大)]

(2) 北部ベトナム地域におけるヒストプラズマ症の疫学

ハノイ市を中心とする北部ベトナムにおけるヒストプラズマ症の疫学研究、ヒストプラズマ属の環境中生息状況調査を行った。ハノイ市における医療機関で呼吸器感染症が疑われた症例を対象にしたヒストプラズマ症の疫学調査では、培養法からヒストプラズマ症の確定診断が得られた症例は現時点まで確認できなかったが、抗ヒストプラズマ抗体の陽性率は約 18%であった。さらに、呼吸器系の検体のうち 9 例でヒストプラズマ属特異的 PCR 法が陽性を確認した。また環境検体については約 120 検体を採取しヒストプラズマ属検出の検討に供したが、全例 PCR 陰性であった。今回の結果から、ベトナムにおいてもヒストプラズマ属感染は稀な事象ではないことが推定され、ベトナムにおける本症に関する初めての疫学的情報となった。

[大野秀明、田辺公一、壇辻百合香、中山靖子、山越 智、梅山 隆、宮崎義継、Hoang Thi Thu Ha (ベトナム国立衛生疫学研究所)、Nguyen Van Tien (ハノイ・バクマイ病院)]

5. 侵襲性真菌症に関する多施設臨床研究

(1) 発熱性好中球減少症に対するイトラコナゾールとアムホテリシン B リポソーム製剤の多施設無作為化臨床試験

試験全体の登録件数は進捗しており、合計で 100 件程度の登録状況となっている。

[浦井 誠、金子幸弘、大野秀明、大川原明子、金城雄樹、田辺公一、梅山 隆、山越 智、草地弘子、吉田 功 (四国がんセンター) 、宮崎義継、ほか]

II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究

1. *Cryptococcus gattii* に対する樹状細胞ワクチンの研究

Cryptococcus gattii によるクリプトコックス症は高病原性であることが指摘されており、健常者であっても致命的な転機を辿ることもある。しかし、本菌の感染制御に必要な免疫応答については報告が殆ど無い。平成 25 年度は、本菌の感染制御を可能にする樹状細胞 (DC) のワクチンの開発を行った。初期の解析から、莢膜を欠損した *C. gattii* CAP60Δ株は、DC に効率良く貪食されることが明らかになり、CAP60Δ株で刺激された DC は、炎症性サイトカインや各種共刺激分子の発現が増加した。これらの現象は、北米流行型 *C. gattii* R265 株では観察されなかった。この結果を受けて、感染前のマウスに、CAP60Δ株を貪食した DC (CAP60Δ/DC) を移入することで、感染制御が可能か否かを評価した。その結果、CAP60Δ/DC 投与群 (DC ワクチン投与群) では、DC ワクチン非投与群に比べて感染後の生存率が有意に改善されて、感染後の肺内菌数も有意に低下した。さらに、各種条件検討を行い、投与回数 (2 回) や投与時期 (感染 14 日前-1 日前)、並びに糖脂質アジュバントは不要であることを明らかにした。さらに、CAP60Δ/DC による感染制御効果が各種対照群 [死菌ワクチンの投与・抗原を貪食させていない DC の投与・R265 株を貪食した DC (R265/DC) の投与] よりも優れていることも明らかにした。今回の解析で、DC ワクチンが感染制御に有効であることが示されたことから、現在 DC ワクチンで活性化される免疫応答について詳細な解析を進めている。

[上野圭吾、金城雄樹、大川原明子、金子幸弘、浦井 誠、宮崎義継]

2. 感染免疫における LMIR3 の役割

免疫グロブリン様受容体 LMIR3 (leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 3)は、細胞内ドメインに抑制型モチーフ ITIM を有する抑制型受容体であるが、感染応答における機能は明らかでない。平成 25 年度は、マウス骨髄好中球における LMIR3 の発現調節について解析を行った。好中球には、恒常的に LMIR3 が発現しており、病原性細菌・病原性真菌・各種 TLR リガンドで好中球を刺激すると、培養 24 時間後には発現量が有意に増加することが明らかになった。現在、この誘導機構の解析を行っている。また、好中球における LMIR3 の発現が好中球の殺菌機能に与える影響についても解析を行っている。

[上野圭吾、金城雄樹、大川原明子、北浦次郎・伊沢久未 (東京大学医科学研究所)、宮崎義継]

3. 糖脂質アジュバントによるワクチン増強効果の解析

肺炎球菌は成人肺炎の最も頻度の高い起炎菌であり、小児の侵襲性感染症の起炎菌としても重要である。本研究では新規の肺炎球菌ワクチン開発を目指した基礎的検討を行った。マウスに肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質の併用ワクチンを接種することにより、血中の抗原特異的 IgG 抗体価の上昇を認め、リンパ節にて抗体産生細胞を検出した。そのことにより、肺炎球菌の排除が促進され、高い生存率をもたらした。複数の菌株の感染にて併用ワクチンの効果を認めた。糖脂質の併用は肺炎球菌蛋白ワクチンの効果の誘導に有用であることが示唆された。

[金城雄樹、井澤由衣奈、大川原明子、上野圭吾、金子幸弘、朴 貞玉・明田幸宏 (大阪大学微生物病研究所)、川上和義 (東北大学)、大石和徳 (感染症疫学センター)、宮崎義継]

4. 肺炎球菌多糖ワクチン抗原認識機構の解析

現行の成人用肺炎球菌ワクチンは多糖抗原であることから、メモリー細胞が誘導されない。その効果を増強する方法を模索するため、肺炎球菌多糖抗原ワクチンによる抗体産生機序の解析を行った。その結果、肺炎球菌多糖ワクチン抗原の認識に Dectin-2 という分子が重要な役割を担うことを見出した。Dectin-2 欠損マウスでは、肺炎球菌多糖抗原ワクチンによる NKT 細胞の IFN- γ 産生及び IgG 抗体産生

の障害を認めた。IFN- γ 中和抗体を用いた解析から IgG 抗体産生に IFN- γ が関与することが示唆された。さらに、Dectin-2 欠損マウスに NKT 細胞を活性化する糖脂質や IL-12、IFN- γ を投与することで IgG 抗体産生が回復した。その結果、NKT 細胞が産生する IFN- γ が抗体産生に関与することが示唆された。

[金城雄樹、宮崎義継、宮坂智充・川上和義 (東北大学)]

5. 侵襲性感染症起炎菌の蛋白抗原の解析

肺炎球菌は日本人の死因第 3 位である肺炎の主要な起炎菌であり、肺炎球菌による肺炎や侵襲性感染症の細菌学的解析は重要と考えられる。本研究では、全ての肺炎球菌に認められ、病原性因子としても重要な pneumococcal surface protein A (PspA) 蛋白に着目して解析を行った。肺炎球菌性肺炎症例及び侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した 16 株の PspA 蛋白の clade を決定した。これまでに PspA clade が報告されている参照株と比較解析することで clade を決定したが、今回解析したどの菌株も参照株との相同性が 96%以上であり、大部分の菌株は何れかの参照株と相同性が 100%であったことから、本研究で用いた方法は有用と考えられる。今後さらに解析を継続したい。

[金城雄樹、常 彬・大西 真 (細菌第一部)、大石和徳 (感染症疫学センター)]

6. 生体防御に関与するサイトカイン LECT2 の解析

(1) サイトカイン LECT2 の侵襲性肺アスペルギルス症における役割の解析

サイトカイン LECT2 の侵襲性肺アスペルギルス症における役割を調べた。野生型、LECT2 遺伝子欠損、LECT2 遺伝子導入マウスを用いマウスモデルにて生存率を調べた。その結果、LECT2 高発現遺伝子導入マウスでは、生存率の低下が観察された。また、肺における真菌排除の効率について調べたところ、遺伝子欠損マウスにおいて低下していた。以上のことより、侵襲性肺アスペルギルス症の生体防御反応においてサイトカイン LECT2 の関与が示唆された。

[山越 智、橋本ゆき、梅山 隆、田辺公一、名木 稔、大野秀明、宮崎義継]

(2) サイトカイン LECT2 のインスリン抵抗性への関与

LECT2 遺伝子欠損マウスは、グルコース負荷試験、インスリン負荷試験に対し感受性が高くなっており、高脂肪食による肥満に伴いインスリン抵抗性が低下した。細胞レベルでは、筋肉細胞において LECT2 がインスリンシグナルを阻害することがわかり、個体レベルでのインスリン抵抗性の原因と考えられた。糖尿病では感染症が問題となり、生体防御とインスリン抵抗性の両方に関わる LECT2 の機能解析を今後進めていく必要が考えられた。

[山越 智、橋本ゆき、御簾博文・篁 俊成 (金沢大学)]

III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

1. 感染症治療薬開発に関する研究

(1) 次世代シーケンサーを用いた放線菌および真菌からの生物活性物質生合成遺伝子の探索

種々の放線菌や真菌が持つ生物活性物質生合成遺伝子を見出すために、次世代シーケンサーを用いて 2 株の放線菌のゲノムシーケンシングを行い、生物活性物質生合成遺伝子の同定ならびに生合成メカニズムの解明に寄与した。

[石川 淳、関塚剛史・黒田 誠 (病原体ゲノム解析研究センター)]

(2) キャンディン系抗真菌化合物の生合成遺伝子

糸状菌の生産するキャンディン系抗真菌化合物の生合成を明らかにすることを目的とし、これまでに次世代シーケンサーを用いたゲノム解析・ゲノム情報を用いた生合成遺伝子の探索や遺伝子破壊株を用いた解析を行ってきた。本年度は、生合成遺伝子クラスター内に存在する複数の酸化還元酵素をコードする遺伝子の破壊株を作製し、生産性を LC-MS にて確認した結果、その化合物の生産性の消失や新たな化合物の生産が確認され、相補実験では生産性が回復した。これらの結果から、破壊した遺伝子は、キャンディン系抗真菌化合物の生産に関与していることを明らかにした。

[星野泰隆、荒井裕太郎、石川 淳]

(3) ノカルジア属放線菌の生産するシデロフォアの探索

シデロフォアは、外界（鉄濃度の低い環境：生体内等）から鉄を獲得するために生産されており、病原菌においては病原因子とも言われている。さらに、鉄をキレートする以外の生物活性を有している報告もあり天然物資源としても有用である。そこで、ノカルジアにおけるシデロフォア生産の確認とゲノム情報を用いた生合成遺伝子の探索を行った。その結果、いくつかの種でシデロフォアの生産を確認した。ゲノム情報からは、シデロフォア生合成に関与すると予想される遺伝子クラスターを見出した。

[星野泰隆、石川 淳]

2. 有用遺伝子応用のための手法開発

(1) 生物活性物質生合成遺伝子探索ツールの開発

感染症治療薬のシードとなる生物活性物質の生合成に与るタンパクに頻繁に見出されるドメインを指標として、放線菌ゲノムに含まれる生物活性物質生合成遺伝子クラスターを効率的に見出すためのウェブツール (2ndFind, <http://biosyn.nih.gov/2ndfind/>) に、真菌ゲノム配列を解析可能とする機能を追加した。また、年度内に国内外から 7300 回の利用があった。

[石川 淳]

(2) 糸状菌におけるランダム変異導入系の確立

二次代謝産物の生合成遺伝子の機能解析や薬剤耐性の解析などを行うために、アグロバクテリアを用いて、糸状菌のゲノム中にランダムに変異を導入する系の開発を行った。変異導入箇所の特定をいくつかの方法で解析可能になるように改良した。

[星野泰隆、清野優花、石川 淳]

IV. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明と応用に関する研究

1. プロテインキナーゼ阻害物質の検定

文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏ま

真菌部

えた支援活動」化学療法基盤支援活動において、プロテインキナーゼ阻害の検定 (II) を担当した。NRK 細胞を PDGF で刺激し、活性化される PDGF レセプターチロシンキナーゼおよび主要な細胞内シグナル伝達経路に対する阻害効果をウエスタンブロットにより検出する系 (アッセイ系 1)、HEK293T 細胞に 4 種のチロシンキナーゼ (ALK, IGF1-R, RET, TRKA) を一過性に発現させて、cell-based ELISA により細胞内ホスホチロシンレベルを測定する系 (アッセイ系 2) を用い、依頼サンプル、理研化療パイロットライブラリー、標準阻害剤キット等の化合物評価を行った。今年度支援班より依頼された 172 サンプルのうち、アッセイ系 1 において何らかの阻害活性があると判定されたものは 38 サンプル、アッセイ系 2 では陽性サンプルはなかった。

[福山まり、且 慎吾・矢守隆夫 (癌研)、深澤秀輔]

2. *Candida albicans* に対する併用療法に関する検討

シクロオキシゲナーゼ阻害剤を FLCZ と併用した際に、FLCZ の作用を弱めることを明らかにした。さらに、この拮抗メカニズムについて、遺伝子発現解析と遺伝子欠損株を用いた検討を行い、薬剤排出ポンプとの関連性を明らかにした。

[浦井 誠、金子幸弘、深澤秀輔、大野秀明、梅山 隆、田辺公一、宮崎義継]

レファレンス業務

医療機関や研究機関、自治体、他省庁などからの要請にもとづき、真菌感染症の診断、真菌に関する調査、真菌症に関する相談業務などを行った。平成 25 年度は、真菌症疑いならびに診断困難例等の臨床検体からの真菌検出、血清診断、培養真菌の同定不能例における菌種同定依頼など計 35 件 (菌株 52 株、臨床検体 30 検体)、ならびに行政検査 1 件 (臨床検体 6 検体) の対応にあたった。これらの検査の結果、感染症法の対象となる真菌の分離、検出は認めなかった。

[大野秀明、中山靖子、壇辻百合香、草地弘子、梅山 隆、田辺公一、金子幸弘、大川原明子、山越 智、名木 稔、星野泰隆、上野圭吾、浦井 誠、金城雄樹、宮崎義継]

品質管理に関する業務

収去検査による抗生物質医薬品の力価試験

今年度の医薬品等一斉監視指導・収去検査 (後発医薬品品質確保対策) においては、抗生物質医薬品 2 品目 29 ロット (セファクロルカプセル 8 ロット、細粒 7 ロット、注射用ピペラシリンナトリウム 14 ロット) について力価試験を担当し、日局各条収載の液体クロマトグラフィー法に準拠した定量法により行った。いずれの収去品も含有量は規格範囲内にあり、すべて「適合」と判定された。

[石川淳、深澤秀輔、星野泰隆、山越智、宮崎義継]

国際協力関係業務

ベトナム国立衛生疫学研究所の、高危険度病原体に係るバイオセーフティ並びに実験室診断能力の向上と連携強化プロジェクトのうち、ヒストプラスマ症診断能力、ヒストプラスマ属取扱技術の向上を目的に、JICA の短期専門家として平成 25 年 12 月上旬に 10 日間派遣され、現地スタッフの指導や検査技師の教育等を担当した。

[大野秀明、田辺公一、宮崎義継]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Nagi M, Tanabe K, Ueno K, Nakayama H, Aoyama T, Chibana H, Yamagoe S, Umeyama T, Oura T, Ohno H, Kajiwar S, Miyazaki Y. The *Candida glabrata* sterol scavenging mechanism, mediated by the ATP-binding cassette transporter Aus1p, is regulated by iron limitation. *Mol Microbiol.* 88(2):371-81, 2013.

- 2) Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H, Ngamskulrungrroj P, Umeyama T, Takazono T, Tashiro M, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol.* 51(3):252-60, 2013.
- 3) Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y. The mannan of *Candida albicans* lacking β -1,2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. *Med Mycol.* 51(4):385-95, 2013.
- 4) Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Matsumoto S, Ohno H, Miyazaki Y. Real-time microscopic observation of *Candida* biofilm development and effects due to micafungin and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(5):2226-30, 2013.
- 5) Hosogaya N, Miyazaki T, Nagi M, Tanabe K, Minematsu A, Nagayoshi Y, Yamauchi S, Nakamura S, Imamura Y, Izumikawa K, Kakeya H, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kugiyama K, Kohno S. The heme-binding protein Dap1 links iron homeostasis to azole resistance via the P450 protein Erg11 in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 13(4):411-21, 2013.
- 6) Okubo Y, Wakayama M, Ohno H, Yamamoto S, Tochigi N, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Umeyama T, Shinozaki M, Nemoto T, Nakayama H, Sasai D, Ishiwatari T, Shimodaira K, Yamamoto Y, Kamei K, Miyazaki Y, Shibuya K. Histopathological study of murine pulmonary cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*. *Jpn J Infect Dis.* 66(3):216-21, 2013.
- 7) Kinjo Y, Kitano N, Kronenberg M. The role of invariant natural killer T cells in microbial immunity. *J Infect Chemother.* 19:560-70, 2013.
- 8) Okubo Y, Tochigi N, Wakayama M, Shinozaki M, Nakayama H, Ishiwatari T, Shimodaira K, Nemoto T, Ohno H, Kaneko Y, Makimura K, Uchida K, Miyazaki Y, Yamaguchi H, Shibuya K. How Histopathology Can Contribute to an Understanding of Defense Mechanisms against Cryptococci. *Mediators Inflamm.* 2013(2013):465319, 2013.
- 9) Migiyama Y, Kaneko Y, Yanagihara K, Morohoshi T, Morinaga Y, Nakamura S, Miyazaki T, Hasegawa H, Izumikawa K, Kakeya H, Hasegawa H, Kohno S. Efficacy of AiiM, an N-acylhomoserine lactonase, against *Pseudomonas aeruginosa* in a mouse model of acute pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(8):3653-8, 2013.
- 10) Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. *J Infect Chemother.* 19(5):999-1003, 2013.
- 11) Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Miyazaki Y, Oishi K, Kawakami K. Dectin-2-dependent NKT cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine. *PLoS One.* 8(10):e78611, 2013.
- 12) Norkaew T, Ohno H, Sriburee P, Tanabe K, Tharavichitkul P, Takam P, Puengchan T, Burmungsri S, Miyazaki Y. Detection of environmental sources of *Histoplasma capsulatum* in Chiang Mai, Thailand by nested PCR. *Mycopathologia.* 176(5):395-402, 2013.
- 13) Kaneko Y, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Combinatory effect of fluconazole and FDA-approved drugs against *Candida albicans*. *J Infect Chemother.* 19(6):1141-5, 2013.
- 14) Seki M, Ohno H, Gotoh K, Motooka D, Nakamura S, Iida T, Miyazaki Y, Tomono K. Allergic bronchopulmonary mycosis due to co-infection with *Aspergillus fumigatus* and *Schizophyllum commune*. *IDCases.* 1:5-8, 2014.
- 15) Murakami Y, Fukasawa M, Kaneko Y, Suzuki T, Wakita T, Fukazawa H. Retinoids and rexinoids inhibit hepatitis C virus independently of retinoid receptor signaling. *Microbes Infect.* 16(2):114-22, 2014.

2. 和文発表

- 1) 宮崎義継, 田辺公一, 梅山 隆, 名木 稔, 金子幸弘, 山越 智, 上野圭吾, 金城雄樹, 大川原明子, 大野秀明. アスペルギルス症. 感染症道場. 2(2):20-3, 2013 年.
- 2) 矢守隆夫, 上原至雅, 深澤秀輔, 吉田 稔, 井本正哉, 清宮啓之, 馬島哲夫, 水上民夫, 川田 学, 長田裕之, 旦 慎吾, 松浦正明, 掛谷秀昭, 富田章弘. 化学療法基盤情報支援班報告 (2010~2014 年度) — 制がん剤候補物質のスクリーニング成績・第 15 報 —. 癌と化学療法. 40(SD):116-146, 2013 年.
- 3) 矢守隆夫, 上原至雅, 深澤秀輔, 吉田 稔, 井本正哉, 清宮啓之, 水上民夫, 川田 学, 長田裕之, 松浦正明. 化学療法基盤情報支援班報告 (2005~2009 年度) — 制がん剤候補物質のスクリーニング成績・第 14 報 —. 癌と化学療法. 40(SD):18-114, 2013 年.
- 4) 町田安孝, 福島康次, 三好祐顕, 小原一記, 池田康紀, 亀井克彦, 宮崎義継, 福田 健. 経気管支鏡肺生検および気管支肺胞洗浄にて診断された慢性肺コクシジオイデス症の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌. 2(3):274-8, 2013 年.
- 5) 大野秀明, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii* 感染症 -新興・再興感染症 up to date-. 化学療法の領域. 29(S-1):1144-51, 2013 年.
- 6) 大野秀明. 結核感染症の病態-結核発症の危険因子とは?- . 治療. 95(6):1159-63, 2013 年.
- 7) 金城雄樹. 特集 注目される natural killer T (NKT) 細胞 2. 感染防御に重要な NKT 細胞. 血液フロンティア. 23(7):33-9, 2013 年.
- 8) 金城雄樹. 感染症ワクチン戦略における iNKT 細胞の活性化の応用. 医学のあゆみ. 246(2):188-9, 2013 年.
- 9) 金子幸弘, 浦井 誠, 宮崎義継. カラーグラフィック連載「目で見る真菌と真菌症」 4. 治療薬の選択と投与. 化学療法の領域. 29(9):4-14, 2013 年.
- 10) 梅山 隆, 宮崎義継. 幅広い微生物検査を目指してー検出度は低いが医学的に重要な細菌・真菌感染症の検査法. 臨床と微生物. 40(増刊号):616-20, 2013 年, 近代出版, 東京.
- 11) 浦井 誠, 金子幸弘, 宮崎義継. ミニ特集 22 微生物の共存・共生と相互作用 ヒト vs 真菌 vs 細菌-人類の敵の敵は、味方か敵か-. 日本乳酸菌学会誌. 24(3):177, 2013 年.
- 12) 大野秀明, 宮崎義継. 真菌性脳髄膜炎の遺伝子診断. 臨床神経学. 53(11):1191-3, 2013 年.
- 13) 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. ムーコル症: 診断の実際とピットフォール. 呼吸器内科. 25(1):32-7, 2014 年.
- 14) 石川 淳. 放線菌の薬剤耐性. 化学療法の領域. 30(1):122-8, 2014 年.
- 15) 大野秀明, 荒岡秀樹, 梅山 隆, 金子幸弘, 宮崎義継. 接合菌症. 臨床検査. 58(1):97-103, 2014 年.
- 16) 浦井 誠, 金子幸弘, 宮崎義継. どう変わり、どう攻める? 深在性真菌症の新しい治療: 深在性真菌症における治療薬の選択の変化 - ガイドライン改訂から見えてくる今後の治療展望. 感染と抗菌薬. 17(1):5-13, 2014 年.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

- 1) Umeyama T, Yamagoe S, Tanabe K, Nagi M, Kaneko Y, Kinjo Y, Ohno H, Miyazaki Y. Mps1 kinase is required for normal nuclear segregation in *Aspergillus fumigatus*. 2013 Congress of Asia Pacific Society for Medical Mycology. June 19-23, 2013, Chengdu, China.
- 2) Kamei K, Watanabe A, Yaguchi T, Muraosa Y, Toyotome T, Ohno H, Miyazaki Y. Epidemiology of imported mycoses in Japan-its past and the present status. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection. June 5-8, 2013.
- 3) Umeyama T, Yamagoe S, Tanabe K, Nagi M, Ohno H, Miyazaki Y. Polo-like kinase regulates colony growth, conidiation, and cell polarity in *Aspergillus fumigatus* . 6th Advances in Aspergillus and Aspergillosis. February 27-March 1, 2014, Madrid, Spain.

2. 国内学会

- 1) 金子幸弘, 宮崎義継. 重篤な真菌感染症. 知の市場. 5 月 28 日, 2013 年, 東京.

真菌部

- 2) 大野秀明, 宮崎義継. 中枢神経系感染症の遺伝子診断の進歩-真菌性脳髄膜炎の遺伝子診断- (シンポジウム). 第54回日本神経学会学術大会. 5月29-6月1日, 2013年, 東京.
- 3) 石川 淳. 放線菌ゲノム解析と二次代謝産物生合成遺伝子情報の効果的利用. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」生合成マシナリー: 生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御 第5回公開シンポジウム. 6月15-16日, 2013年, 札幌.
- 4) 秋根 大, 加藤幹朗, 辻 浩史, 榎村浩一, 大野秀明. 2 cases of cryptococcal meningitis in HIV-uninfected healthy patients. 第87回日本感染症学会学術講演会、第62回日本化学療法学会総会. 6月5-6日, 2013年, 横浜.
- 5) 細萱直希, 宮崎泰可, 田辺公一, 武田和明, 吉田将孝, 井手昇太郎, 平野勝治, 峰松明日香, 永吉洋介, 森永芳智, 中村茂樹, 今村圭文, 泉川公一, 掛屋 弘, 柳原克紀, 宮崎義継, 田代隆良, 河野 茂. *Candida glabrata* において鉄欠乏がアゾール系抗真菌薬感受性を誘導する分子生物学的機序の解明. 第87回日本感染症学会学術講演会、第61回日本化学療法学会総会 . 6月5-6日, 2013年, 横浜.
- 6) 金子幸弘, 宮崎義継. リアルタイム観察によるカンジダバイオフィルムに対するミカファンギンの効果の解析. 第87回日本感染症学会学術講演会、第61回日本化学療法学会総会 . 6月5-6日, 2013年, 横浜.
- 7) 田中佑資, 中島由紀子, 樹神元博, 坂本光男, 佐山宏一, 野崎博之, 岡野 裕, 秋月哲史, 梅山 隆, 大野秀明. 咯血を繰り返す診断に難渋した *Aspergillus viridinutans* による肺アスペルギルス症の1例. 第597回日本内科学会関東地方会例会. 6月8日, 2013年.
- 8) 金城雄樹, 樽本憲人, 北野尚樹, 笹井大督, 大川原明子, 上野圭吾, 井澤由衣奈, 篠崎 稔, 竹山春子, 前崎繁文, 渋谷和俊, 宮崎義継. 細菌・カンジダ共感染モデルでの真菌感染増悪における NKT 細胞の関与. 第24回日本生体防御学会学術総会. 7月10-12日, 2013年, 熊本.
- 9) 井澤由衣奈, 大川原明子, 朴 貞玉, 金子幸弘, 川上和義, 竹山春子, 大石和徳, 金城雄樹. 肺炎球菌感染に対する蛋白・糖脂質併用ワクチンの防御効果. 第24回日本生体防御学会学術総会. 7月10-12日, 2013年, 熊本.
- 10) 宮崎義継, 砂川富正, 大石和徳. パネルディスカッション 病原体サーベイランスの現状と課題「国立感染症研究所の立場から」. 衛生微生物技術協議会第34回研究会. 7月11-12日, 2013年, 名古屋.
- 11) 名木 稔, 田辺公一, 中山晴雄, 山越 智, 梅山 隆, 大野秀明. The mechanism of sterol uptake in *Candida glabrata*, mediated by the ATP-binding cassette transporter Aus1p, plays key roles in pathogenicity. 第86回日本生化学会大会. 9月11-13日, 2013年, 東京.
- 12) 梅山 隆, 山越 智, 田辺公一, 名木 稔, 金子幸弘, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の Polo-like キナーゼは菌糸伸長と分生子形成を制御している. 第57回日本医真菌学会総会・学術集会. 9月27-28日, 2013年, 東京.
- 13) 浦井 誠, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida albicans* のアゾール感受性に対する併用薬の影響と作用機構に関する検討. 第57回日本医真菌学会総会・学術集会. 9月27-28日, 2013年, 東京.
- 14) 名木 稔, 田辺公一, 中山浩伸, 梅山 隆, 山越 智, 知花博治, 梶原 将, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida glabrata* における ABC タンパク質 Aus1p の細胞外ステロール取り込みと病原性における役割. 第57回日本医真菌学会総会・学術集会. 9月27-28日, 2013年, 東京.
- 15) 大野秀明, 大久保陽一郎, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山隆, 山越 智, 亀井克彦, 渋谷和俊, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii* 感染書の病態解析 (シンポジウム4). 第57回日本医真菌学会総会・学術集会. 9月27-28日, 2013年, 東京.
- 16) 大久保陽一郎, 大野秀明, 篠崎 稔, 宮崎義継, 根本哲生, 若山 恵, 栃木直文, 石渡啓郎, 中山晴雄, 下平佳代子, 安藝恭子, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越智, 渋谷和俊. ガッティ型クリプトコックス症に関する感染防御機構ならびに病原因子の解析. 第57回日

真菌部

- 本医真菌学会総会・学術集会. 9月27-28日, 2013年, 東京.
- 17) 金城雄樹, 樽本憲人, 笹井大督, 大川原明子, 上野圭吾, 篠崎 稔, 渋谷和俊, 前崎繁文, 宮崎義継. 細菌・カンジダ共感染マウスモデルを用いた真菌感染増悪機構の免疫学的解析. 第57回日本医真菌学会総会. 9月27-28日, 2013年, 東京.
- 18) 樽本憲人, 金城雄樹, 大川原明子, 上野圭吾, 宮崎義継, 前崎繁文. 全身性 *Candida albicans* 感染症における iNKT 細胞の役割. 第57回日本医真菌学会総会. 9月27-28日, 2013年, 東京.
- 19) 田辺公一, 大野秀明, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 名木 稔, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継. 日本のキャンディン耐性カンジダの現状. 第57回日本医真菌学会総会・学術集会. 9月27-28日, 2013年, 東京.
- 20) 星野泰隆, 石川 淳. *Nocardia* 属放線菌のシデロフォア生合成遺伝子の探索. 第28回日本放線菌学会大会. 9月5-6日, 2013年, 広島.
- 21) 友常久実子, 春日 和, 小林正之, 池田治生, 石川 淳, 小嶋郁夫. セルロース分解性放線菌 *Streptomyces thermocarboxydis* C42 ゲノムに見出されたセルラーゼ推定遺伝子群の異種発現によるセルロース分解様式および遺伝子発現解析. 第28回日本放線菌学会大会. 9月5-6日, 2013年, 広島.
- 22) 野池基義, 雄谷洗一, 佐々木郁雄, 丸山千登勢, 石川 淳, 佐藤圭創, 濱野吉十, 伊藤 肇, 大川 徹. 放線菌に見出した新規ペプチドライゲース. 第28回日本放線菌学会大会. 9月5-6日, 2013年, 広島.
- 23) 梅山 隆, 山越 智, 田辺公一, 名木 稔, 金子幸弘, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の Mps1 キナーゼは正常な核の分裂に必要である. 第7回アスペルギルス研究会. 9月7日, 2013年, 東京.
- 24) 金城雄樹, 金子幸弘, 朴 貞玉, 川上和義, 大石和徳, 宮崎義継. 肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンのマウスモデルによる評価. 第62回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第60回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 10月30-11月1日, 2013年, 東京.
- 25) 渡邊祐里絵, 宮坂智充, 石井恵子, 金城雄樹, 宮崎義継, 大石和徳, 川上和義. 肺炎球菌荚膜多糖ワクチンによる Dectin-2 依存的な NKT 細胞活性化と抗体産生. 第62回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第60回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 10月30-11月1日, 2013年, 東京.
- 26) 矢守隆夫, 井本正哉, 上原至雅, 長田裕之, 掛谷秀昭, 川田 学, 清宮啓之, 段 慎吾, 富田章弘, 深澤秀輔, 馬島哲夫, 松浦正明, 水上民夫, 吉田 稔. アカデミア発の創薬を夢見て—化学療法基盤支援活動の魅力. 第5回食品薬学シンポジウム. 11月1-2日, 2013年, 京都.
- 27) 金城雄樹. 特別講演1 感染免疫における iNKT 細胞の役割. 感染症研究グローバルネットワークフォーラム2013. 11月30日, 2013年, 千葉.
- 28) 石川 淳. 放線菌ゲノム解析と二次代謝産物生合成遺伝子情報の効果的利用. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」生合成マシナリー: 生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御 第6回公開シンポジウム. 12月6-7日, 2013年, 千葉.
- 29) 井澤由衣奈, 大川原明子, 上野圭吾, 川上和義, 金城雄樹. Glycolipid mediated NKT cell activation enhances protective effect of protein vaccine against *Streptococcus pneumoniae* infection. 第42回日本免疫学会学術集会. 12月11-13日, 2013年, 千葉.
- 30) 金子幸弘. シンポジウム 「Persistent infection に対するアプローチ」: 病原因子制御によるアプローチ. 第48回緑膿菌感染症研究会. 1月24-25日, 2014年, 長崎.
- 31) 田辺公一, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. FKS 遺伝子間の遺伝子変換によるエキノキャンディン低感受性化. 第25回日本臨床微生物学会総会. 2月1-2日, 2014年, 名古屋.
- 32) 梅山 隆, 田辺公一, 金子幸弘, 壇辻百合香, 中山靖子, 荒岡秀樹, 高野淳一郎, 中島由紀子, 大川原明子, 山越 智, 名木 稔, 上野圭吾, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. 国立感染症研究所の真菌同定検査の取り組みと培養陰性で遺伝子検査で同定できた4症例. 第25回日本臨床微生物学会総会. 2月1-2日, 2014年, 名古屋.
- 33) 金城雄樹. iNKT 細胞を介した肺炎球菌感染防御. 糖

真菌部

- 鎖免疫 2014. 2月 17-18 日, 2014 年, 東京.
- 34) 名木 稔, 田辺公一, 中山浩伸, 梅山 隆, 山越 智, 知花博治, 梶原 将, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida glabrata* における ABC タンパク質 Aus1p の細胞外ステロール取り込みと病原性における役割. 真菌症フォーラム 第 15 回学術集会. 2月 8 日, 2014 年, 東京.
- 35) 田辺公一, 大野秀明, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 名木 稔, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継. *Candida glabrata* の FKS 遺伝子変異による MCFG 耐性化. 真菌症フォーラム第 15 回学術集会. 2月 8 日, 2014 年, 東京.
- 36) 上野圭吾, 金城雄樹, 金子幸弘, 大川原明子, 水口裕紀, 清水公德, 川本 進, 大野秀明, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii* の肺感染モデルにおける樹状細胞ワクチンの効果. 第 15 回真菌症フォーラム. 2月 8 日, 2014 年, 東京.
- 37) 梅山 隆, 金子幸弘, 梅山 隆, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継. 仮. 真菌症フォーラム第 15 回学術集会. 2月 8 日, 2014 年.
- 38) 浦井 誠, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. 低用量の併用により *Candida albicans* の FLCZ 感受性を低下させる薬剤の作用機序解析. 第 15 回真菌症フォーラム. 2月 8 日, 2014 年, 東京.
- 39) 上野圭吾, 清水公德, 川本 進, 金城雄樹. *Cryptococcus gattii* の肺感染モデルにおける樹状細胞療法の検討. 第 87 回日本細菌学会総会. 3月 26-28 日, 2014 年, 東京.
- 40) 金城雄樹. International symposium 3 「Bacterial cell component and host defense」, NKT cell mediated defense against *Streptococcus pneumoniae* infection. 第 87 回日本細菌学会総会. 3月 26-28 日, 2014 年, 東京.
- 41) Panthee, S., Takahashi, S., Hayashi, T., Shimizu, T., Ishikawa, J., Matsuoka, S., Onuki, T., Osada, H. Analysis of RevU interaction to carboline compounds. 日本農芸化学会 2014 年度大会. 3月 28-30 日, 2014 年, 川崎.
- 42) 稲田晋宣, 曹 志生, Yosi NINDITA, 片岡憂祐, 田上道平, Alexander LEZHAVA, 志波 優, 吉川博文, 石川 淳, 木梨陽康, 荒川賢治. *Streptomyces rochei* 7434AN4 株の線状染色体の塩基配列解析. 日本農芸化学会 2014 年度大会. 3月 28-30 日, 2014 年, 川崎.
- 43) 荒井裕太郎, 星野泰隆, 清野優花, 佐藤浩之, 石川 淳. キャンディン系抗真菌化合物アクレアシンの生合成に関わるオキシゲナーゼ遺伝子の同定. 日本農芸化学会 2014 年度大会. 3月 28-30 日, 2014 年, 川崎.
- 44) 春日 和, 日景真紀, 安達紗由香, 友常久実子, 志村洋一郎, 小林正之, 石川 淳, 池田治生, 小嶋郁夫. セルラーゼ高分泌性放線菌 *Streptomyces argenteolus* M178 株由来のセルラーゼ遺伝子群の解析. 日本農芸化学会 2014 年度大会. 3月 28-30 日, 2014 年, 川崎.
- 45) 友常久実子, 春日 和, 佐藤梓織, 小林正之, 志村洋一郎, 石川 淳, 池田治生, 小嶋郁夫. セルラーゼ高分泌放線菌 *Streptomyces thermocarboxydus* C42 のゲノム解読より見出された推定セルラーゼ遺伝子群の発現解析および発現タンパク質によるセルロース分解. 日本農芸化学会 2014 年度大会. 3月 28-30 日, 2014 年, 川崎.
- 46) 野池基義, 雄谷洗一, 佐々木郁雄, 丸山千登勢, 石川 淳, 佐藤圭創, 濱野吉十, 伊藤 肇, 大利 徹. ペプチドライゲースとリボソームとの協同によるペプチド新奇生合成機構の解明. 日本農芸化学会 2014 年度大会. 3月 28-30 日, 2014 年, 川崎.